



ESTUDIO DE LA SEGURIDAD DE LOS NUEVOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA FRENTE A LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C

INTRODUCCIÓN

La hepatitis C es una enfermedad hepática causada por un virus RNA de la familia *Flaviviridae*, género *Hepacivirus*, del que se conocen 7 genotipos y al menos 67 subtipos distintos. Los genotipos más frecuentes en España son 1b (43,8%), 1a (25,5%) y 3 (19,6%).

Este virus puede causar infección aguda o crónica, cuyas manifestaciones varían entre la dolencia leve (con síntomas como fiebre, cansancio, inapetencia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, coluria, acolia, dolores articulares e ictericia), y una enfermedad grave de por vida.

El objetivo primario de la terapia frente al VHC es curar la infección. Dicha curación se logra al alcanzar la respuesta virológica sostenida (RVS) o nivel indetectable de ARN del VHC a las 12 (RVS12) o 24 semanas (RVS24) tras finalizar el tratamiento.

A parte de el RVS, se mide el grado de fibrosis del hígado mediante elastografía de transición hepática (Fibroscan) o biopsia.

La progresión de la hepatitis C se ve influenciada por factores de riesgo como la administración de drogas intravenosas, el abuso del alcohol, la obesidad, la esteatosis, la edad, factores genéticos, y la coinfección con el VIH, que aumentan la probabilidad de progresión de hepatitis C.

La transmisión de este virus se realiza principalmente por vía parenteral, por exposición percutánea o de mucosas a sangre y hemoderivados infectados con el virus.

Mecanismos de transmisión:

- Drogas por vía parenteral
- Transfusiones de donantes infectados
- Esterilización inadecuada
- Accidentes biológicos
- Tatuajes y piercings
- Prácticas sexuales de riesgo

En España, en mayo de 2015 fue puesto en marcha el Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud (SNS), y en año y medio, más de 59.900 pacientes con hepatitis C han sido tratados con estos nuevos fármacos.

OBJETIVOS

- Analizar los efectos adversos derivados del tratamiento frente al virus de la hepatitis C y agruparlos según el tratamiento en el que aparecen con mayor frecuencia.
- Estudiar la incidencia de reacciones adversas en función de si la estrategia terapéutica empleada contiene entre sus fármacos Ribavirina o no.
- Comparar las reacciones adversas observadas en el estudio con las encontradas en los diferentes ensayos clínicos consultados.

NUEVOS FÁRMACOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA

Ribavirina (RBV)

- Análogo sintético de nucleósidos, que acorta la duración del tratamiento y genera altas tasas de efectividad.
- En ensayos clínicos, se observó disminución de los niveles de hemoglobina hasta <10 g/dl en el 14 % de adultos y el 7 % de niños y adolescentes. Provoca neutropenia, anorexia, depresión, cansancio, cefaleas, mareos, náuseas, vómitos, diarrea, prurito, exantema, alteraciones tiroideas y es teratogénico.

Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax)

- Ombitasvir es un inhibidor de la NS5A implicada en la replicación del VHC.
- Paritaprevir es un inhibidor de la proteasa NS3/4A implicada en la replicación del VHC.
- Ritonavir carece de actividad contra el VHC, pues es un inhibidor de CYP3A que aumenta la exposición sistémica del sustrato de CYP3A, Paritaprevir, potenciándolo.

Dasabuvir (Exviera)

- Asociado en ocasiones a Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir.
- Es un inhibidor no nucleósido de la polimerasa de ARN dependiente del ARN del VHC codificada por el gen NS5B.

Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni)

- Ledipasvir es un inhibidor específico de la proteína NS5A, esencial para la replicación del ARN y para el ensamblaje de los viriones de VHC.
- Sofosbuvir es un inhibidor nucleotídico de la polimerasa de ARN dependiente del ARN NS5B.

Daclatasvir (Daklinza)

- En combinación con Sofosbuvir con o sin Ribavirina.
- Es un inhibidor específico de la proteína NS5A, esencial para la replicación viral del VHC.

Elbasvir/Grazoprevir (Zepatier)

- Fármaco de nuevo uso, aprobado en Julio 2016
- Elbasvir es un inhibidor de NS5A del VHC, imprescindible en la replicación viral.
- Grazoprevir es un inhibidor de la proteasa NS3/4A del VHC, necesaria para la división proteolítica de la poliproteína codificada del VHC.

CONCLUSIONES

Estos nuevos fármacos antivirales de acción directa tienen un mayor perfil de seguridad, promueven mejor la adherencia y disminuyen los efectos adversos en comparación a los antivirales de 1ª generación.

El tratamiento más empleado por su simplicidad, carencia de RBV y la posibilidad de reducir su duración a 8 semanas es LDV/SOF. Este tratamiento se indica mayormente en pacientes polimedcados y con falta de adherencia.

Los datos sobre ELV/GZV son escasos, puesto que fue autorizado en julio de 2016, pero tiene un futuro prometedor como terapia para el tratamiento del Virus de la Hepatitis C por la baja incidencia de efectos adversos demostrada en ensayos clínicos.

Todas las alternativas terapéuticas empleadas en este estudio han tenido un buen perfil de seguridad, y los efectos adversos que se han observado han sido leves y no preocupantes en general, siendo autolimitados o necesitando una mínima intervención del médico o el farmacéutico (intercambio terapéutico o disminución de la dosis de Ribavirina).

El mayor inconveniente para la curación del Virus de la Hepatitis C con estas nuevas terapias es el elevado coste de estos tratamientos, que unido a las medidas restrictivas que se están aplicando, hace que se limite la cantidad de pacientes infectados tratados.

PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

Infección aguda
(15 – 45% sanan)

Infección crónica
(55 – 85%)

Cirrosis
(15 – 30%)

Hepatocarcinoma
(Baja supervivencia a los 5 años)

METODOLOGÍA

Revisión retrospectiva de la historia clínica de 261 pacientes que han iniciado su tratamiento con AAD para VHC entre el 11 de enero de 2016 y el 29 de diciembre de 2016 en el Hospital Universitario Infanta Leonor de Madrid, teniendo en cuenta 2 criterios de exclusión.

- Ausencia de seguimiento analítico y/o terapéutico de 8 pacientes durante su tratamiento.
- Exclusión de 6 pacientes que a fecha de 1 de abril de 2017 no hayan finalizado su tratamiento.

Una vez aplicados los criterios de exclusión, el estudio se realizó con 247 pacientes.

Se revisó el Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud propuesto por el Ministerio de Sanidad y Consumo el 21 de mayo de 2015 para consultar las directrices generales sobre diagnóstico y tratamiento, completándose con los IPT de los fármacos empleados en este estudio.

Mediante la revisión de la historia clínica con el programa SELENE se han visionado las historias clínicas de los pacientes, obteniendo datos de sexo, edad, terapia utilizada, genotipo vírico, grado de fibrosis, coinfecciones, efectos adversos y fechas de inicio y fin de tratamiento.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los 2 efectos adversos de mayor incidencia son la astenia y la cefalea, que pueden enmarcarse como síntomas inespecíficos junto al mareo. El siguiente conjunto de efectos adversos más común es el de los síntomas hematológicos (anemia, trombocitopenia y aumento anormal de enzimas hepáticas), seguidos de los trastornos digestivos y dermatológicos. Por último quedan los trastornos psíquicos (insomnio y cambios de humor) y los trastornos musculares y articulares.

| Tratamiento | Pacientes | Síntomas Inespecíficos | Trastorno Hematológico | Trastorno Digestivo | Trastorno Dermatológico | Trastorno Psicológico | Dolor Articular/Muscular |
|----------------------|-----------|------------------------|------------------------|---------------------|-------------------------|-----------------------|--------------------------|
| OBV/PRT/R + DSV +RBV | 37 | 43,24% | 32,43% | 10,81% | 10,81% | 16,22% | 2,70% |
| OBV/PRT/R + DSV | 65 | 24,62% | 16,92% | 3,08% | 4,62% | 3,08% | 4,62% |
| OBV/PRT/R + RBV | 13 | 38,46% | 15,38% | 0% | 15,38% | 0% | 0% |
| LDV/SOF | 94 | 21,28% | 12,77% | 4,26% | 2,13% | 1,06% | 1,06% |
| SOF + DCV + RBV | 5 | 40% | 20% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| SOF + DCV | 23 | 13,04% | 13,04% | 8,70% | 0% | 0% | 0% |
| SOF + RBV | 9 | 77,78% | 66,67% | 11,11% | 22,22% | 11,11% | 0% |
| ELV/GZV | 2 | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |

- Se ha demostrado una **mayor incidencia de anemia hemolítica** en pacientes tratados con antivirales de acción directa y **Ribavirina**. Asociada a esta hemólisis, se observa en algunos casos un aumento de la concentración de bilirrubina.
- En caso de producirse anemia hemolítica, se disminuirá la dosis de Ribavirina o se administrará eritropoyetina (factor estimulador de colonias de la serie roja) si los valores de hemoglobina son < 10 g/dL. Si los valores de hemoglobina fueran < 8.5 g/dL se debería suspender el tratamiento con Ribavirina.
- Si no se trata, la anemia hemolítica puede provocar **ictericia, coluria y dilatación del bazo**. En los casos más graves, puede producirse una **parada cardíaca**.
- Cabe destacar el **aumento en la incidencia de reacciones dermatológicas** cuando en el tratamiento se encuentra presente **Ribavirina**. La mayoría de estas reacciones eran eccemas o prurito, que remitieron sin cambiar la dosis de Ribavirina.
- Por último, los datos destacan una **mayor incidencia** de pacientes con episodios de **insomnio y cambios de humor** tratados con **Ribavirina**, aunque ninguno revistió de gravedad.

Analizados los datos de 247 pacientes de este estudio, se han producido 5 recidivas de la enfermedad, 2 de ellas debidas al abandono del tratamiento por parte del paciente. Teniendo en cuenta las recidivas, la **efectividad general** de los tratamientos empleados es del **97.98%** (98.78% si no tenemos en cuenta a los 2 pacientes que decidieron abandonar el tratamiento antes de la curación).

BIBLIOGRAFÍA

WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. 2016 <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/>; <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/es/>; Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud, aprobado el 26 de marzo de 2015, actualizado el 21 de mayo 2015. Disponible en: <http://sems.es/wp-content/uploads/2015/04/07-26-2015-142-60-09-27-2015-28-08.pdf> y <http://www.sems.es/documentos/medicamentos-y-farmacos/hepatitis-c-plan-estrategico-hepatitis-C.pdf>

Borrajón I, Soler E, Lorente L, Pérez JC. Efectividad y seguridad de los antivirales de acción directa frente al virus de la hepatitis C. Rev. OFIL 2016; 26;4:243-250

Pawlotsky JM, Agheem A, Back D, Dusheiko G, Forns X, Puoti M, Christophorou C. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. J Hepatol. (2016). Disponible en: <http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines-direct-acting-antiviral-treatment-of-hepatitis-c-2016>

Qin J, Florian J, Carter WJ, Fletcher RD, Hammerston TS, Jadhav PB, et al. Earlier sustained virologic response and points for regulatory approval and dose selection of hepatitis C therapies. Gastroenterology 2013;144:1450-5.

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. J Hepatol. (2016). <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. J Hepatol. 2011;55:245-264.

Sangrador Pellux C, Soler Company E, García Muñoz S, Maliques Llácer FJ, Flores Cid J, Monzó Rausell M. Efectividad de la triple terapia con telaprevir en la hepatitis C crónica en pacientes monoinfectados y coinfectados. Rev. OFIL 2014;24:280-85.

Sangrador Pellux C, Soler Company E, García Muñoz S, Maliques Llácer FJ, Flores Cid J. Efectividad de la triple terapia con bocoprevir en pacientes con hepatitis C crónica. Rev. OFIL 2015;25:273-76.

Sangrador Pellux C, Maliques Llácer FJ, Soler Company E, Taberner Bonastre P, Flores Cid J. Análisis comparativo de la seguridad en la práctica clínica de bocoprevir y telaprevir en el tratamiento de la hepatitis C. Rev. OFIL 2015;25:119-22.

Manejo de las hepatitis virales en pacientes infectados por el VIH. Guía de Práctica Clínica Gaceta 2015. Grupo de estudio del SIDA. Disponible en: http://www.gaceta.es/contenidos/comunicacion/2015/gaceta-guiaclinica-2015-Manejo_Hepatitis_Virales.pdf

Guías AEBH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C 2016. Disponible en: https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/guiasclinicas/seimc-clinicas-2016-Manejo_HepatitisC.pdf

Isomaru G, et al. Effectiveness of Sofosbuvir, Ledipasvir/Sofosbuvir, or Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir and Dasabuvir Regimens for Treatment of Patients With Hepatitis C in the Veterans Affairs National Health Care System. Gastroenterology 2016;151:457-67.

Maan R, et al. Safety and effectiveness of direct-acting antiviral agents for treatment of patients with chronic hepatitis C virus infection and cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2016 Jul 9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2016.07.001>

Información para las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos por parte de los profesionales sanitarios. Abril de 2015. AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/SEFV-H/NRA-SEFV-H/docs/notificasSospechas-RAM-grafSanitarios.pdf>

IPTs y fichas técnicas de fármacos. AEMPS. Disponibles en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informacion/fichas/fichas.htm>; <http://www.aemps.gob.es/dma/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>